



EPOS / 388

REC'D 03 FEB 2005

WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 30 SEP. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, enclosed in an oval, which appears to read 'Martine PLANCHE'.

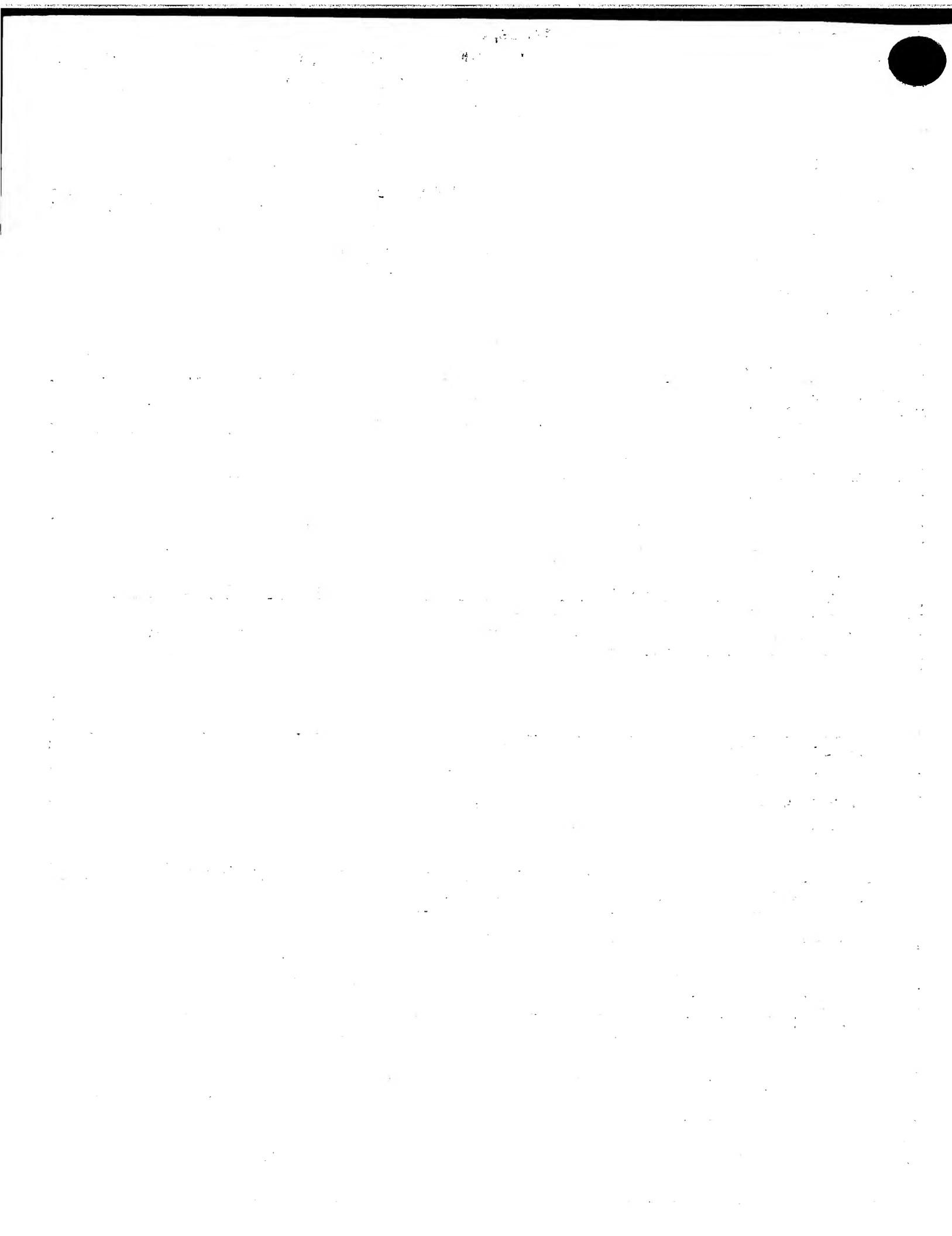
Martine PLANCHE

#### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)





26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

INPI Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE 4 FEV 2004

LIEU 69 INPI LYON

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI 4 FEV. 2004

0401046

1er dépôt

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354\*03

### REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

**BR1**

page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET LAVOIX  
2 Place d'Estienne d'Orves  
75441 PARIS CEDEX 09

#### Vos références pour ce dossier

(facultatif) JLP/A C/DL BFF 03P0554

**Confirmation d'un dépôt par télécopie**  N° attribué par l'INPI à la télécopie

**2 NATURE DE LA DEMANDE**  Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

Demande de certificat d'utilité

Demande divisionnaire

Demande de brevet initiale

N° Date | | | | | | | |

N° Date | | | | | | | |

Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale

N° Date | | | | | | | |

**3 TITRE DE L'INVENTION** (200 caractères ou espaces maximum)

Dérivés de thiazolylimidazole, leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leurs applications en médecine

**4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ  
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

Pays ou organisation

Date | | | | | | | | N°

Pays ou organisation

Date | | | | | | | | N°

Pays ou organisation

Date | | | | | | | | N°

S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

**5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)**

Personne morale  Personne physique

Nom  
ou dénomination sociale

MERCK SANTE

Prénoms

Société par actions simplifiée

Forme juridique

| | | | | | | |

N° SIREN

| | | | | | | |

Code APE-NAF

| | | | | | | |

Domicile  
ou  
siège

Rue

37 rue Saint-Romain

Code postal et ville

| 6 | 9 | 0 | 0 | 8 | LYON

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2<sup>me</sup> page

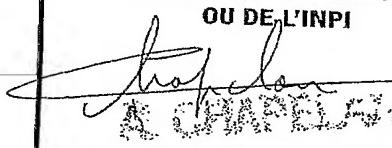
**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 2/2**

**BR2**

REMISE DES PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	4 FEV 2004
LIEU	69 INPI LYON
N° D'ENREGISTREMENT	0401046
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

DB 540 W / 2J0502

<b>6 MANDATAIRE (S'il y a lieu)</b>		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		CABINET LAVOIX
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	2 Place d'Estienne d'Orves
	Code postal et ville	75 644 111 PARIS CEDEX 09
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		01 53 20 14 20
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		<b>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</b>
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>
Etablissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		<b>Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt</b>
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b>
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="text"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) CABINET LAVOIX Mandataire : Alain COLOMBET CPI N° 95-0306		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 

- 5 [0001] L'invention concerne des composés inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP), des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en médecine.
- 10 [0002] La MTP (microsomal triglyceride transfer protein) est une protéine de transfert localisée dans le réticulum des hépatocytes et des entérocytes qui catalyse l'assemblage de biomolécules transporteurs de triglycérides, les lipoprotéines à apoB.
- 15 [0003] Par apoB, on désigne plus particulièrement l'apoprotéine 48 de l'intestin et l'apoprotéine 100 du foie.
- 20 [0004] Des mutations de la MTP ou des apoprotéines B se traduisent chez l'homme par des taux très faibles, voir une absence, de lipoprotéines à apoB. Les lipoprotéines contenant l'apoB (chylomicrons, Very Low Density Lipoproteins) et leurs résidus métaboliques (chylomicron remnants, Low Density Lipoproteins) sont reconnus comme un facteur de risque majeur dans le développement de l'athérosclérose, principale cause de mortalité dans les pays industrialisés.
- 25 [0005] On observe que, chez des individus hétérozygotes pour ces mutations, des taux diminués en moyenne de moitié sont associés à un risque cardiovasculaire faible (C.J. Glueck, P.S. Gartside, M.J. Mellies, P.M. Steiner, *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **90**, 184, (1977)). Ceci suggère que la modulation des sécrétions de lipoprotéines riches en triglycérides par l'intermédiaire d'antagonistes de MTP et/ou de sécrétion de l'apoB pourrait être utile dans le traitement de l'athérosclérose et plus largement des pathologies caractérisées par une élévation des lipoprotéines à apoB.

[0006] Des molécules inhibant la MTP et/ou la sécrétion d'apoB pourraient ainsi être utiles pour le traitement des hypertriglycéridémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies associées au diabète, mais aussi à la prévention et au traitement de l'obésité.

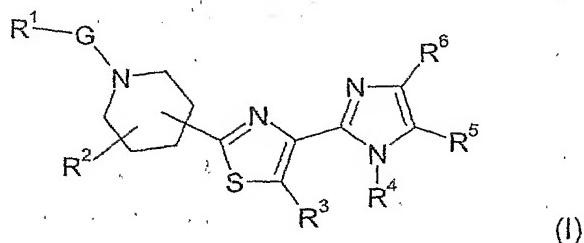
[0007] Des molécules à structure thiazolylpipéridine possédant une activité inhibitrice de la MTP et/ou de la sécrétion d'apoB font l'objet de la demande de brevet français non encore publiée FR 03 07670.

10

[0008] Il a maintenant été découvert que d'autres nouveaux composés, présentant une structure de type thiazolylimidazole, possèdent également des propriétés inhibitrices de la MTP et/ou de la sécrétion d'apoB. Du fait de cette activité, ces nouveaux composés présentent une application possible tout à fait intéressante dans le traitement des hypertriglycéridémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies associées au diabète, mais aussi à la prévention et au traitement de l'obésité.

[0009] Ainsi, la présente invention concerne tout d'abord les composés à structure thiazolylimidazole de formule générale (I) :

[0010]

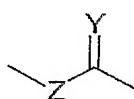


dans laquelle :

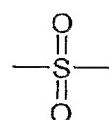
- G représente une liaison ou un radical divalent choisi parmi les groupements g1, g2 et g3 suivants :



g1



g2



g3

- R<sup>1</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkylcarbonyle et alkoxycarbonyle ;

- R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle et un radical -NRR' ;

- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle ;

- R et R', identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle ; ou forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, ou forment ensemble la double liaison d'un radical alkén-1-yle ;

- Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre ; et

- Z représente -NH- ou l'atome d'oxygène ;

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

- [0011] Les définitions suivantes précisent les natures des différents groupes et radicaux définis ci-dessus. Sauf indication contraire, ces définitions s'appliquent pour tous les termes de la présente invention ainsi explicités.
- 5 [0012] Le terme "atome d'halogène" désigne un atome de fluor, chlore, brome ou iodé.
- 10 [0013] Le terme "alkyl(e)" désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkoxy, alkényloxy, alkynyoxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)<sub>2</sub>-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.
- 20 [0014] Des exemples de radicaux alkyle, qui peuvent être éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, sont méthyle, éthyle, propyle, *iso*-propyle, butyle, *iso*-butyle, *tert*-butyle, pentyle, *iso*-pentyle, néo-pentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, *iso*-hexyle, néo-hexyle, 1-méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 25 1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 1-éthylbutyle, 1-méthyl-1-éthylpropyle, heptyle, 1-méthylhexyle, 1-propylbutyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle, 1-méthylheptyle, 2-méthylhexyle, 5,5-diméthylhexyle, nonyle, décyle, 1-méthylnonyle, 3,7-diméthyoctyle et 7,7-diméthyoctyle.
- 30 [0015] Le terme "alkényl(e)" désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié, comportant au moins une insaturation sous forme de double liaison et contenant

de 2 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkoxy, alkényloxy, alkynyoxy, alkylthio, alkylidisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0016] Des exemples de radicaux alkényle, qui peuvent être éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, sont éthylényle, propényle, propadiényle, butényle, butadiényle, pentényle, pentadiényle, hexényle, hexadiényle, heptényle, heptadiényle, octényle, octadiényle, nonényle, nonadiényle, décényle, et décadiényle, ainsi que leurs isomères ramifiés, l'absence d'indication de la position de la ou des doubles liaisons devant être comprise comme n'apportant pas de limitation de la ou des doubles liaisons. Par exemple le radical "pentényle" englobe indifféremment les radicaux pent-1-én-1-ylo, pent-2-én-1-ylo et pent-3-én-1-ylo, mais aussi les radicaux pent-1-én-2-ylo, pent-2-én-2-ylo et pent-3-én-2-ylo, tout comme les radicaux pent-1-én-3-ylo, pent-2-én-3-ylo et pent-3-én-3-ylo.

[0017] Le terme "alkynyl(e)" désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié, comportant au moins une insaturation sous forme de triple liaison et contenant de 2 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkoxy, alkényloxy, alkynyoxy, alkylthio, alkylidisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle

(alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)<sub>2</sub>-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxy carbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxy carbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, 5 hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0018] Des exemples de radicaux alkynyle, qui peuvent être éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, sont éthylynyle, propynyle, propadiynyle, 10 butynyle, butadiynyle, pentynyle, pentadiynyle, hexynyle, hexadiynyle, heptynyle, heptadiynyle, octynyle, octadiynyle, nonynyle, nonadiynyle, décynyle, et décadiynyle, ainsi que leurs isomères ramifiés, l'absence d'indication de la position de la ou des doubles liaisons devant être comprise comme n'apportant pas de limitation de la ou des doubles liaisons. Par exemple le radical "pentynyle" 15 englobe indifféremment les radicaux pent-1-yn-1-yle, pent-2-yn-1-yle et pent-3-yn-1-yle, mais aussi les radicaux pent-1-yn-2-yle, pent-2-yn-2-yle et pent-3-yn-2-yle, tout comme les radicaux pent-1-yn-3-yle, pent-2-yn-3-yle et pent-3-yn-3-yle.

[0019] Le terme "cycloalkyle", désigne un radical cycloalkyle, mono-, bi- ou tri-cyclique, ponté ou non, contenant de 3 à 13 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons, incluant également les composés spiraniques, et éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle, notamment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier perhaloalkyle, tel que par exemple trifluorométhyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)<sub>2</sub>-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxy carbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxy carbonylamino,

arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle  
cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy,  
hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle,  
hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

5

[0020] Des exemples de groupes cycloalkyle, éventuellement substitués comme indique ci-dessus, sont notamment les groupes cyclopropoyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle et cyclodécyle, adamantyle, diamantyle, nor-bornyle et bornyle.

10

[0021] Le terme "hétérocycloalkyle" désigne un radical mono-, bi- ou tricyclique, contenant un total de 3 à 13 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, les autres atomes étant des atomes de carbone, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons, incluant également les composés spiraniques, et étant éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, 15 carboxy, un radical alkyle, notamment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier perhaloalkyle, tel que par exemple trifluorométhyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkylidisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)<sub>2</sub>-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, 20 alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

25 [0022] En particulier, des hétérocycles saturés ou partiellement insaturés, monocycliques de 5 à 8 atomes, sont les dérivés saturés, respectivement

partiellement insaturés des hétéroaryles définis plus loin. Plus particulièrement, parmi les radicaux hétérocycloalkyle, on peut citer les radicaux morpholino, morpholinyles, pipéridinyles, thiazolidinyles, oxazolidinyles, tétrahydrothiényles, tétrahydrofuryles, tétrahydropyranyles, pyrrolidinyles, isoaxazolidinyles, 5 imidazolidinyles et pyrazolidinyles.

[0023] Le terme "aryl(e)" désigne un radical aryle, mono-, bi- ou tri-cyclique, contenant de 6 à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle, notamment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier perhaloalkyle, tel que par exemple trifluorométhyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, un dérivé de l'acide phosphorique [(alkyl-O)₂-P-O-alkyl], alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, 20 hétéroarylcarbonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0024] À titre de radical aryle, on peut mentionner de manière non limitative les radicaux phényle, naphtyle, anthryle et phénanthryle.

[0025] Le terme "hétéroaryl(e)" désigne un radical aromatique mono-, bi- ou tri-cyclique, contenant un total de 3 à 13 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, éventuellement à l'état oxydé (cas de l'azote et du soufre), les autres atomes étant des atomes de carbone, le dit radical hétéroaryl(e) étant éventuellement substitué 25 par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différents, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou

différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle, notamment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier perhaloalkyle, tel que par exemple trifluorométhyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0026] De préférence, au moins l'un des monocycles constituant l'hétérocycle comprend de 1 à 4 hétéroatomes endocycliques, de préférence encore, de 1 à 4 hétéroatomes endocycliques. Selon l'invention, le noyau polycyclique hétérocyclique est constitué d'un ou plusieurs monocycles comportant chacun de 5 à 8 atomes compris dans le cycle.

[0027] Des exemples de radicaux hétéroaryle, éventuellement substitués comme il vient d'être décrit, sont les radicaux provenant de composés hétéroaromatiques tels que la pyridine, le furane, le thiophène, le pyrrole, l'imidazole, le thiazole, l'isothiazole, l'isoxazole, le furazane, la pyridazine, la pyrimidine, la pyrazine, les thiazines, l'oxazole, le pyrazole, l'oxadiazole, le triazole et le thiadiazole. Parmi les hétéroaryles préférés, on peut citer les pyridyles, pyrimidinyles, triazolyles, thiadiazolyles, oxazolyles, thiazolyles et thiényles.

[0028] Des exemples de radicaux hétéroaryles bicycliques dans lesquels chaque monocycle comprend de 5 à 8 atomes endocycliques proviennent des composés aromatiques choisi parmi indolizine, indole, iso-indole, benzofurane, benzothiophène, indazole, benzimidazole, benzothiazole, benzofurazane, benzothiofurazane, purine, quinoléine, isoquinoléine, cinnoline, phtalazine,

quinazoline, quinoxaline, naphtyridines, pyrazolotriazines, pyrazolopyrimidine et ptéridine.

5 [0029] Parmi les hétéroaryles précédemment définis, on préfère les radicaux quinolyles, pyridyles, benzotriazolyles, triazolyles, acridyle, phénazinyles et carbazolyles.

10 [0030] Pour les composés de formule (I) présentée ci-dessus, le terme "isomère géométrique" signifie une isomérie *cis / trans* ou *E / Z*. Plus particulièrement, la (ou les) éventuelles doubles liaisons présentes dans les divers substituants des composés de formule générale (I) peuvent être de configuration *E* ou *Z*. Ces isomères géométriques, purs ou non, seuls ou en mélange, font partie intégrante des composés de formule (I).

15 [0031] Le terme "isomère optique" regroupe toutes les formes d'isomères, seuls ou en mélanges, dues à la présence d'un ou plusieurs axes et/ou centre de symétrie dans la molécule, et conduisant à la rotation d'un faisceau de lumière polarisée. Le terme "isomère optique" comprend plus particulièrement les énantiomères et les diastéréoisomères, sous forme pure ou en mélange.

20 [0032] Les acides susceptibles de former des sels acceptables du point de vue pharmaceutique avec les composés de formule (I) ci-dessus sont des acides organiques ou minéraux. À titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, sulfurique, tartrique, citrique, maléique, acétique, fumarique, alkylsulfonique, naphtalènesulfonique, para-toluenesulfonique, bis-trifluoroacétique et camphorique.

25 [0033] Les bases susceptibles de former des sels acceptables du point de vue pharmaceutique avec les composés de formule (I) ci-dessus sont des bases minérales ou organiques. Parmi ces bases, on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs, l'hydroxyde de sodium ou de potassium, l'ammoniac, la diéthylamine, la

triéthylamine, l'éthanolamine, la diéthanolamine, la pipéridine, la pipérazine, la morpholine, les acides aminés basiques, tels que l'arginine et la lysine, les osamines, par exemple la méglumine et les aminoalcools, tels que le 3-aminobutanol et le 2-aminobutanol.

5

[0034] L'invention couvre notamment les sels acceptables du point de vue pharmaceutique, comme indiqué ci-dessus, mais également les sels permettant une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que les sels obtenus avec des amines chirales.

10

[0035] Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également les pro-drogues de ces composés.

[0036] Par "pro-drogues", on entend des composés qui, une fois administrés chez le patient, sont transformés chimiquement et/ou biologiquement par l'organisme vivant, en composés de formule (I).

[0037] Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, on préfère ceux pour lesquels le radical R<sup>2</sup> représente l'hydrogène, les autres substituants étant tels que définis précédemment, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ; ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0038] On préfère également les composés de formule (I) selon l'invention, pour lesquels le radical R<sup>3</sup> représente l'hydrogène, les autres substituants étant tels que définis précédemment,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de  
5 vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0039] Un autre groupe préféré des composés selon la présente invention est constitué des composés de formule générale (I) dans lesquels les radicaux R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle, les autres substituants étant tels que définis précédemment,  
leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de  
15 vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0040] Un autre groupe préféré des composés selon la présente invention est constitué des composés de formule générale (I) dans lesquels le radical R<sup>6</sup> représente un radical aryle ou hétéroaryle, les autres substituants étant tels que définis précédemment,  
leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de  
25 vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0041] Un autre groupe préféré des composés selon la présente invention est constitué des composés de formule (I) dans lesquels le radical thiazolyle est

branché en position 3 ou en position 4 du noyau pipéridine, de préférence en position 4 du noyau pipéridine.

- 5 [0042] Un autre groupe préféré des composés selon la présente invention est constitué des composés de formule générale (I) dans laquelle G représente le radical g1, de préférence dans lequel Y représente l'atome d'oxygène, les autres substituants étant tels que définis précédemment,  
10 leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.
- 15 [0043] Un autre groupe préféré des composés selon la présente invention est constitué des composés de formule générale (I) dans laquelle les radicaux R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent chacun l'atome d'hydrogène, les radicaux R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle, le radical R<sup>6</sup> représente un radical aryle ou hétéroaryle, le radical thiazolyle est branché en  
20 position 4 du noyau pipéridine, et G représente le radical g1 dans lequel Y représente l'atome d'oxygène, les autres substituants étant tels que définis précédemment,  
leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les  
25 solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.
- 30 [0044] Un autre groupe préféré des composés de l'invention est constitué des composés de formule générale (I) dans laquelle R<sup>1</sup> représente un radical

aryle, notamment phényle, substitué par un ou plusieurs radicaux aryle et/ou alkyle.

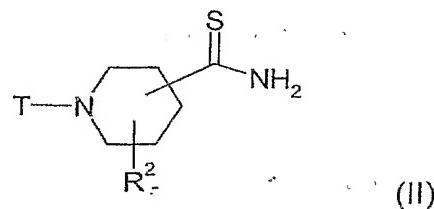
[0045] On préfère tout particulièrement les composés de formule générale  
5 (I) dans laquelle R<sup>1</sup> représente le radical biphenyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou par un radical perhaloalkyle ou perhaloalkoxy. On préfère plus particulièrement les composés de formule générale (I) dans laquelle R<sup>1</sup> représente le radical biphenyle substitué, par exemple un radical trifluorométhylbiphenyle, ou encore 10 méthyltrifluorométhoxybiphenyle.

[0046] Un sous-groupe préféré de composés est constitué des composés de formule générale (I) dans laquelle G représente le radical g1, avec Y représentant l'atome d'oxygène, R<sup>1</sup> représente un radical biphenyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, les autres substituants étant tels que définis précédemment, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ; ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

25 [0047] Il doit être compris que les préférences des substituants indiquées dans les différents sous-groupes définis ci-dessus peuvent être combinées, pour former d'autres sous-groupes de composés préférés de formule (I) selon la présente invention.

30 [0048] Des exemples particulièrement préférés de composés selon la présente invention sont choisi parmi :

- la {4-[4-(1,5-diméthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(4'-trifluorométhyl-biphényl-2-yl)-méthanone ;
- la {4-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(4'-trifluorométhyl-biphényl-2-yl)-méthanone ;
- 5 - la {3-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(4'-trifluorométhyl-biphényl-2-yl)-méthanone ;
- la {4-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-yl)-méthanone ;
- la {4-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-(pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(4'-trifluorométhyl-biphényl-2-yl)-méthanone ; et
- la {4-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-(pyridin-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-yl)-méthanone ;
- 10 leurs isomères optiques, formes oxydées, solvates et hydrates de ces composés ; ainsi que leurs éventuels sels avec un acide acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.
- 15 [0049] Les composés de la présente invention peuvent être préparés à partir des composés de formule (II) :

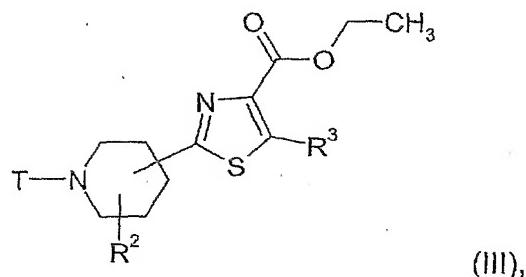


dans laquelle T représente un groupement protecteur labile, par exemple le *tert*-butoxycarbonyle (BOC), et R<sup>2</sup> est tel que défini précédemment,

25 que l'on fait réagir avec du R<sup>3</sup>-bromopyruvate d'éthyle (où R<sup>3</sup> est tel que défini précédemment), généralement en proportions équimolaires, dans un solvant polaire, la diméthylformamide par exemple, en présence d'une base en excès, de préférence une base organique telle que la triéthylamine, à une température

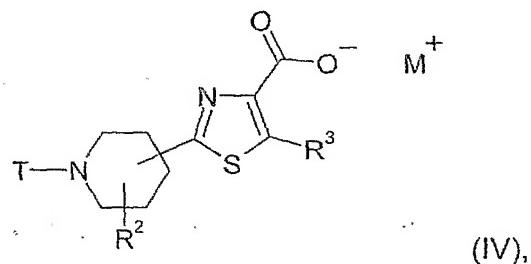
appropriée, à température ambiante par exemple, pendant une durée allant de 1 à 40 heures, de préférence entre 4 et 18 heures,

de manière à former le cycle thiazolyle et conduire au composé de formule (III) :



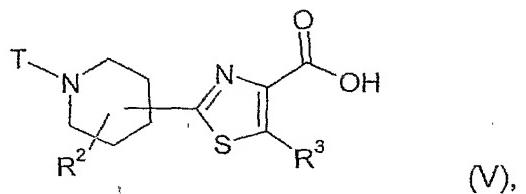
dans laquelle T, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que définis précédemment,

composé de formule (III) qui est ensuite saponifié par une base, de type hydroxyde d'alcalin ou alcalino-terreux, l'hydroxyde de sodium par exemple, en milieu polaire, comme le tétrahydrofurane et/ou l'eau, notamment un mélange tétrahydrofurane/eau 2:1, à température ambiante, pendant une durée variant de 1 à 12 heures, de manière à former le sel de formule (IV) :



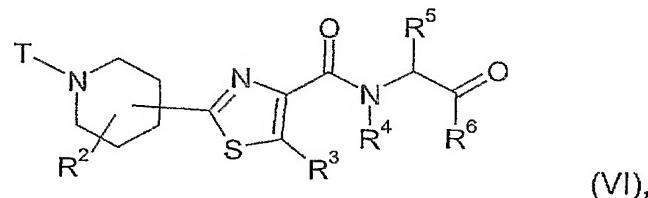
dans laquelle T, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que définis précédemment, et M<sup>+</sup> représente le cation alcalin ou alcalino-terreux provenant de la base utile pour la réaction de saponification,

composé de formule (IV) qui est ensuite hydrolysé en composé de formule (V) :

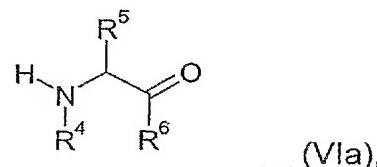


dans laquelle R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et T sont tels que définis précédemment,

composé de formule (V) qui est ensuite transformé en amide correspondante de formule (VI) :



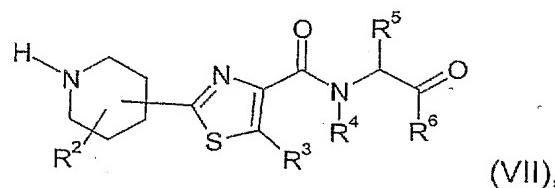
5 dans laquelle R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et T sont tels que définis précédemment, par action d'une amine de formule (VIa) :



dans laquelle R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont tels que définis précédemment,

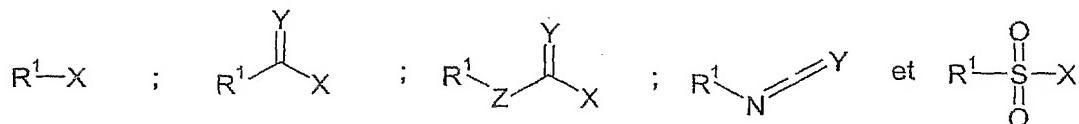
10 généralement en proportions équimolaires, en présence d'une base, de préférence organique, telle que la diisopropyléthylamine (DIPEA), et d'un catalyseur, par exemple l'hexafluorophosphate de O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraéthyluronium (HBTU), en solvant polaire aprotique, tel que la diméthylformamide, à température ambiante pendant une durée pouvant varier de 1 à 50 heures, généralement de 4 à 20 heures,

15 le composé de formule (VI) étant ensuite engagé dans une réaction de déprotection de la fonction amine du cycle pipéridine, par action d'un acide organique ou minéral, par exemple l'acide chlorhydrique ou l'acide trifluoroacétique, en milieu dichlorométhane (DCM) ou dioxane, à température ambiante, pendant une durée variant de quelques minutes à quelques heures, 20 généralement variant de 5 minutes à 12 heures, pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont tels que définis précédemment,

composé de formule (VII) soumis ensuite à l'action d'un composé choisi parmi :

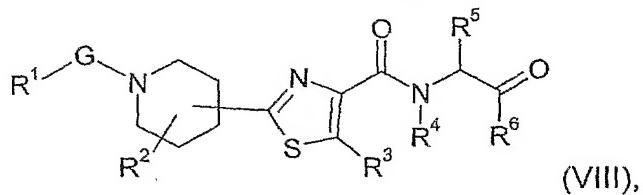


où X représente un atome d'halogène, de préférence le chlore, et R<sup>1</sup>, Y et

5 Z étant tels que définis précédemment,

en présence d'une base, de préférence organique, telle que la diisopropyléthylamine (DIPEA), et d'un catalyseur, par exemple l'hexafluorophosphate de O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraéthyluronium (HBTU), en solvant polaire aprotique, tel que la diméthylformamide, à température ambiante pendant 10 une durée pouvant varier de 1 à 50 heures, généralement de 4 à 20 heures,

pour conduire au composé de formule (VIII) :

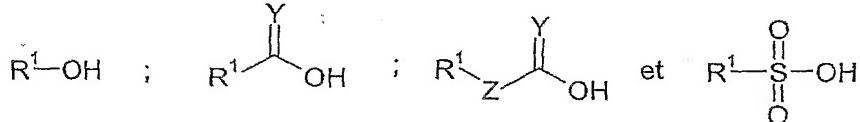


dans laquelle G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont tels que définis précédemment,

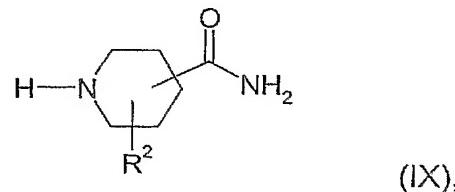
15 qui est finalement soumis à une réaction de cyclisation (formation du cycle imidazole), en présence d'un agent de cyclisation, tel que le trifluoroacétate d'ammonium, agissant également en tant que solvant, à une température appropriée, par exemple aux environs de 150°C, pendant une durée généralement comprise entre 5 et 15 minutes,

20 pour conduire au composé de formule (I) telle que précédemment définie.

**[0050]** Selon une variante, les composés de formule (I) peuvent également être préparés par réaction d'un composé de formule choisi parmi :



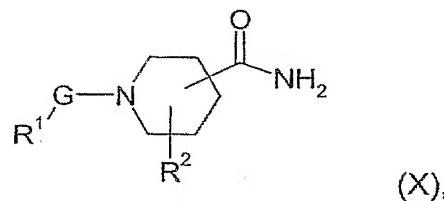
où R<sub>1</sub>, Y et Z sont tels que définis précédemment,  
avec un composé de formule (IX) :



où R<sup>2</sup> est tel que défini précédemment,

5 en présence d'un chlorure d'acyle, tel que le chlorure d'oxalyle, en milieu basique, la triéthylamine par exemple, et en solvant aprotique apolaire, par exemple le dichlorométhane, à température ambiante, pendant une durée variant de 1 à 50 heures, généralement de 4 à 20 heures,

pour conduire au composé de formule (X) :



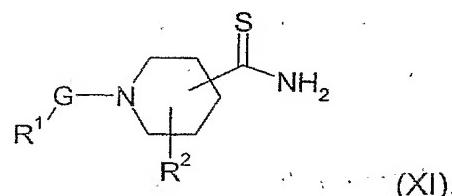
10

dans laquelle G, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont tels que définis précédemment,

qui est ensuite transformé en thioamide correspondant de formule (XI) par action du réactif de Lawesson, en solvant polaire, le diméthyléther par exemple, à une température d'environ 50°C, pendant une durée généralement de l'ordre de

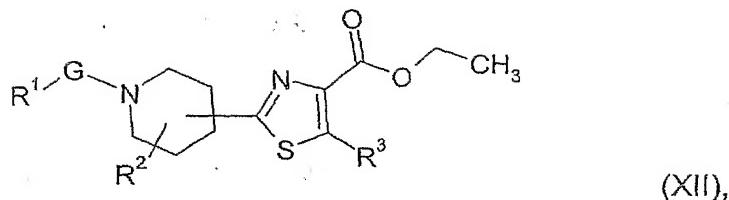
15

2,5 heures :

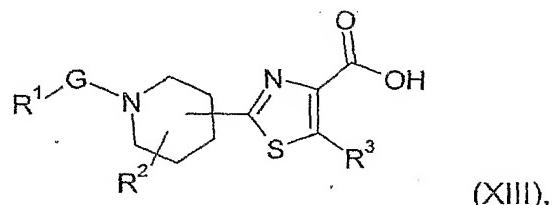


dans laquelle G, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont tels que définis précédemment,

le cycle thiazole étant ensuite formé de manière similaire à celle présentée ci-dessus pour la formation du composé de formule (III), par action du 20 R<sup>3</sup>-bromopyruvate d'éthyle (où R<sup>3</sup> est tel que défini précédemment), pour conduire au composé de formule (XII) :



dans laquelle G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que définis précédemment, composé de formule (XII) qui est ensuite saponifié, de manière similaire à la formation du composé de formule (IV), pour conduire à l'acide de formule (XIII) :

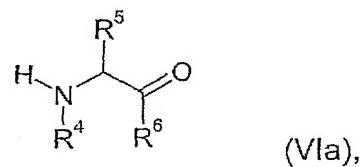


四

dans laquelle G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que définis précédemment, composé de formule (XIII) qui est ensuite soumis à l'action d'une amine de formule (VIa) comme précédemment définie, afin de conduire aux composés de formule (VIII) précédemment définie qui sont finalement cyclisés, comme indiqué précédemment, pour conduire aux composés de formule (I).

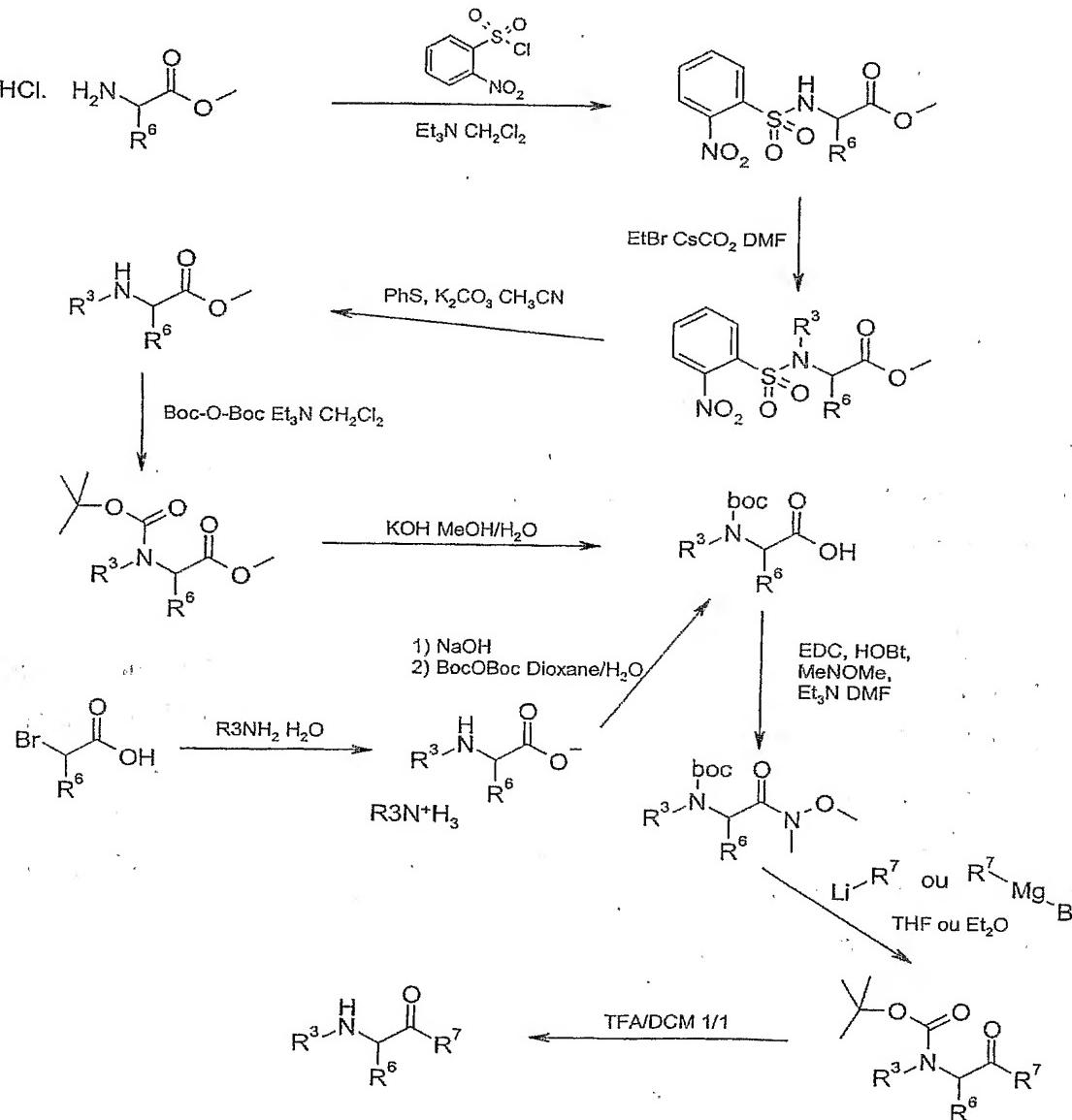
[0051] Dans les procédés décrits ci-dessus, il doit être compris que les conditions opératoires peuvent varier substantiellement en fonction des différents substituants G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> présents dans les composés de formule (I) que l'on souhaite préparer. De telles variations et adaptations sont aisément accessibles à l'homme du métier, par exemple à partir des revues scientifiques, de la littérature brevet, des Chemical Abstracts, et des bases de données informatiques, y compris l'internet.

20 [0052] L'amine de formule (Vla) :



dans laquelle R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont tels que définis pour les composés déformule (I),

peut avantageusement être préparée selon l'une des voies de synthèse présentées sur le schéma suivant, et dans lequel les divers substituants sont tels que définis dans la présente invention :



[0053] La présente invention concerne en outre des compositions pharmaceutiques comprenant une quantité pharmaceutique efficace d'au moins

un composé de formule (I), telle que définie précédemment, en association avec un ou plusieurs excipients et/ou véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.

5 [0054] Ces compositions peuvent être administrées par voie orale, sous forme de comprimés, de gélules ou de granules à libération immédiate ou contrôlée, par voie intraveineuse sous forme de solution injectable, par voie transdermique, sous forme de dispositif transdermique adhésif, par voie locale, sous forme de solution, crème ou gel.

10

[0055] Une composition solide pour une administration orale, est préparée par addition au principe actif d'une charge et, le cas échéant, d'un liant, d'un agent délitant, d'un lubrifiant, d'un colorant, ou d'un correcteur de goût, et par mise en forme du mélange en un comprimé, un comprimé enrobé, un granulé, une poudre ou une capsule.

15

[0056] Des exemples de charges englobent le lactose, l'amidon de maïs, le saccharose, le glucose, le sorbitol, la cellulose cristalline et le dioxyde de silicium, et des exemples de liants englobent le poly(alcool vinylique), le poly(éther vinylique), l'éthylcellulose, la méthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante, la gélatine, le Shellac, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, le citrate de calcium, la dextrine et la pectine.

20

[0057] Des exemples de lubrifiants englobent le stéarate de magnésium, le talc, le polyéthylène glycol, la silice, et les huiles végétales durcies. Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés pour une utilisation dans les médicaments.

25

[0058] Des exemples de correcteurs de goût comprennent le cacao en poudre, la menthe sous forme d'herbe, la poudre aromatique, la menthe sous forme d'huile, le bornéol et la cannelle en poudre. Il doit être compris que le

comprimé ou le granulé peut être convenablement enrobé de sucre, de gélatine ou analogue.

[0059] Une forme injectable contenant le composé de la présente invention, 5 en tant que principe actif est préparée, le cas échéant, par mélange du dit composé avec un régulateur de pH, un agent tampon, un agent de mise en suspension, un agent de solubilisation, un stabilisant, un agent de tonicité et/ou un conservateur, et par transformation du mélange en une forme injectable par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intra-musculaire, selon un procédé classique. Le 10 cas échéant, la forme injectable obtenue peut être lyophilisée par un procédé classique.

[0060] Des exemples d'agents de mise en suspension comprennent la méthylcellulose, le polysorbate 80, l'hydroxyéthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante en poudre, la carboxyméthylcellulose sodique et le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé. 15

[0061] Des exemples d'agents de solubilisation englobent huile de ricin solidifiée par du polyoxyéthylène, le polysorbate 80, la nicotinamide, le 20 monolaurate de sorbitane polyéthoxylé et l'ester éthylique d'acide gras d'huile de ricin.

[0062] En outre le stabilisant comprend le sulfite de sodium, le métasulfite de sodium et l'éther, tandis que le conservateur comprend le *para*-hydroxybenzoate de méthyle, le *para*-hydroxybenzoate d'éthyle, l'acide sorbique, le phénol, le créosol et le chlorocrésol. 25

[0063] Les composés de formule (I) et les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont utiles comme inhibiteurs de la protéine 30 microsomale de transfert des triglycérides (MTP).

[0064] Ainsi, la présente invention a en outre pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique telle que définie précédemment, pour la préparation d'un médicament inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides.

5

[0065] Plus spécifiquement, la présente invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique telle que définie précédemment, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement de l'hypercholestérolémie, de l'hypertriglycéridémie, 10 de l'hyperlipidémie, de la pancréatite, de l'hyperglycémie, de l'obésité, de l'athérosclérose et de dyslipidémies associées au diabète.

[0066] Les composés selon la présente invention possèdent également une activité inhibitrice de la sécrétion des apoprotéines B (apo B). À ce titre, la 15 présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique telle que définie précédemment, pour la préparation d'un médicament inhibiteur de la sécrétion des apoprotéines B (apo B).

[0067] Les exemples suivants illustrent la présente invention sans la limiter 20 en aucune façon.

Exemples de composés thiazolylimidazole selon l'invention.

Exemple 1 :

25 {4-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-  
pipéridin-1-yl}-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-yl)-méthanone

Étape a)

4-(4-Éthoxycarbonylthiazol-2-yl)-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle

Le 4-(aminocarbothioyl)tetrahydropyridine-1(2*H*)-carboxylate de *tert*-butyle 30 (Maybridge) (85 mmol ; 20,8 g) est mis en solution dans 250 mL de diméthylformamide et est placé à 5 °C. Le bromopyruvate d'éthyle (1 éq. ;

85 mmol ; 16,6 g) en solution dans 50 mL de diméthylformamide est ajouté au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pour la nuit, puis un excès de triéthylamine est ajouté au goutte-à-goutte.

Le milieu réactionnel est évaporé et l'huile brune résiduelle est reprise par 5 de l'acétate d'éthyle, lavée à l'eau (2 fois) puis par une solution saturée en chlorure de sodium (2 fois). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur silice, éluant dichlorométhane à dichlorométhane / méthanol 3%, pour donner 20,5 g du produit attendu sous forme de cristaux huileux. CCM : Acétate d'éthyle / hexane 1:1 : Rf = 0,55

10 Rendement = 71 %.

#### Étape b)

##### 4-(4-Carboxythiazol-2-yl)-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle

Le 4-(4-éthoxycarbonylthiazol-2-yl)-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle 15 (60 mmol ; 20,4 g) est dissous dans 225 mL d'un mélange de tétrahydrofurane et d'eau (2/1) et d'hydroxyde de sodium 1 N (2 éq. ; 120 mmol ; 120 mL) est ajouté au goutte à goutte.

Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pour la nuit.

20 Le milieu réactionnel est lavé à l'éther, puis la phase aqueuse est acidifiée avec une solution saturée d'acide nitrique. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché pour donner 15,5 g de cristaux couleur crème.

CCM : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt / MeOH 1:1:1 Rf : 0,6.

Rendement : 83 %.

#### Étape c)

##### 4-[4-[Éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)carbamoyl]thiazol-2-yl]-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle

Le 4-(4-carboxythiazol-2-yl)-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle 30 (6,5 mmol ; 2,03 g) est dissous dans 40 mL de diméthylformamide anhydre et est placé sous atmosphère inerte, puis le chlorhydrate de 2-(éthylamino)-

propiophénone (1 eq ; 6,5 mmol ; 1,39 g), le HBTU (1 éq. ; 6,5 mmol ; 2,47 g) et la N-éthyldi-isopropylamine (3,5 éq. ; 22,75 mmol ; 3,97 mL) sont ajoutés.

Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pour la nuit.

5 Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis repris dans du dichlorométhane et est lavé par une solution saturée de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ), une solution d'acide citrique et de l'eau (2 fois). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. Le produit brut est chromatographié sur silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle /  
10 hexane 1:1 ( $R_f = 0,55$ ) pour donner 2,6 g de produit attendu sous forme d'huile.

Rendement : 85 %.

#### Étape d)

15 Chlorure de 4-{4-[éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)carbamoyl]thiazol-2-yl}-pipéridinium

Le 4-{4-[éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)carbamoyl]thiazol-2-yl}-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle (5,5 mmol ; 2,59 g) est dissous dans 13,75 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4M dans le dioxane.

20 Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pour la nuit, puis est évaporé à sec pour donner 2,24 g d'un solide blanc.

Rendement = quantitatif.

#### Étape e)

25 2-[1-(6-Méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazol-4-carbonyl-[N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)]amide

Le composé titre a été obtenu selon un mode opératoire similaire à celui utilisé pour la préparation du 4-{4-[éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)-carbamoyl]thiazol-2-yl}pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle.

CCM :  $CH_2Cl_2 / AcOEt$  1:1  $R_f = 0,47$

30 LC-MS : (ES+) 650,4 (M+H)

Rendement : 88%.

Étape f)

{4-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-yl)-méthanone

- 5 Le 2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]-thiazol-4-carbonyl-[N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)]amide (0,195 g ; 0,3 mmol) est mélangé à du trifluoroacétate d'ammonium (10 eq. ; 3,0 mmol ; 393 mg) sous atmosphère d'azote. On chauffe 5 minutes à 150°C sous agitation, on enlève le chauffage et on additionne de l'eau.
- 10 Le milieu réactionnel est alors extrait deux fois à l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont rassemblées et lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, puis évaporées à sec pour donner 0,171 g d'un solide blanc pur, correspondant au produit attendu.
- CCM : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt 1:1 Rf = 0,48
- 15 MS : ES+ 632,6
- Rendement : 90%

Exemples 2 à 7 :

Les composés des exemples 2 à 7, présentés dans le Tableau 1 ci-dessous ont  
20 été préparés de manière analogue.

-- TABLEAU 1 --

Composé	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
2			-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Composé	$R^1$	$G$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$R^6$
3			-H	-H	-C2H5	-CH3	-C6H5
4			-H	-H	-C2H5	-CH3	
5			-H	-H	-C2H5	-CH3	
6			-H	-H	-C2H5	-CH3	
7*			-H	-H	-C2H5	-CH3	-C6H5

\* dans le composé de l'exemple 7, le noyau thiazole est branché en position 3 du cycle pipéridine. Pour tous les autres exemples (1 à 6), le noyau thiazole est branché en position 4 du cycle pipéridine.

Les résultats des analyses spectrales (RMN ou masse) des composés des exemples 1 à 7 sont les suivants :

<i>Composé</i>	<i>RMN</i> $^1H$	<i>Masse</i>
1		ES+ 632.6
2	$\delta$ ppm ( $CDCl_3$ ) : 1,41-3,53 (14H, m) ; 4,48-4,87 (1H, m) ; 6,80-8,25 (14H, m).	
3	$\delta$ ppm ( $CDCl_3$ ) : 1.23 - 2.14 (m, 7 H) 2.23 - 3.46 (m, 4 H) 2.37- 2.47 (m, 3 H) 4.25- 4.81 (m, 3 H) 7.25-7.78 (m, 14 H)	
4		ES+ 602.4
5		ES+ 602.5
6		ES+ 632.6
7	$\delta$ ppm ( $DMSO-d_6$ ) : 0,78-4,77 (17H, m) ; 7,07-8,08 (14H, m).	

5

## PARTIE EXPÉRIMENTALE BIOLOGIQUE

### TESTS D'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

#### Analyse de l'inhibition de l'activité de la MTP

10 L'inhibition de l'activité de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP) a été testée en utilisant le protocole opératoire suivant :

15 L'inhibition de l'activité de la MTP par un composé peut être quantifiée par l'observation de l'inhibition du transfert d'un triglycéride marqué, d'une particule donneuse vers une particule accepteuse, en présence de MTP. La procédure de préparation de la MTP est basée sur la méthode de Wetterau et Zilversmit (*Biochem. Biophys. Acta*, (1986) 875, 610). Quelques grammes de foie de hamster doré sont prélevés puis rincés plusieurs fois dans une solution de saccharose à 250 mM à 0° C. Toutes les étapes suivantes se déroulent à +4° C. Un homogénat à 50% dans du saccharose 250 mM est préparé avec un broyeur en téflon puis centrifugé 10 minutes à 10000 g à +4°C. Le surnageant est alors

centrifugé à 105000 g pendant 75 minutes à +4° C. Le surnageant est éliminé et le culot microsomial est repris dans 3 mL (par g de foie de départ) de tris/HCl 150 mM pH 8,0. Des fractions aliquotes de 1 mL sont conservées à -80°C jusqu'à utilisation.

5       Après décongélation d'une fraction de microsomes (1 mL), 12 mL de tampons réfrigérés Tris/HCl 50 mM, KCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM pH 7,4 et 1,2 mL de désoxycholate (0,54 % dans l'eau) sont ajoutés. Après 30 minutes d'incubation à +4°C sous légère agitation, la suspension est centrifugée à 105000 g pendant 75 minutes. Le surnageant contenant la MTP soluble est dialysé contre du tampon  
10      Tris/HCl 150 mM, chlorure de sodium 40 mM, EDTA 1 mM, azoture de sodium 0,02% pH 7,4 (5 fois un litre en 2-3 jours). La MTP est conservée à +4° C, stable au moins 30 jours et est utilisée telle quelle dans le test.

15      Les particules donneuses (liposomes) sont préparées à partir de 208 µL de L-phosphatidylcholine à 10 mg/mL dans le chloroforme et de 480 µL de [3H]-trioléine à 0,5 mCi/mL dans le toluène. Après agitation, la solution est évaporée sous azote, reprise par 6 mL de tampon Tris/HCl 50 mM, KCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM pH 7,4 et mise à incuber au bain à ultrasons 30 minutes à température ambiante. Les liposomes sont conservés à +4° C et soniqués à nouveau 10 minutes avant chaque utilisation.

20      Les particules acceptrices sont des lipoprotéines de faible densité biotinyliées (LDL-biot). Ces particules sont fournies par la société Amersham.

25      Le mélange réactionnel est réalisé en plaques blanches 1/2 trous non traitées (Corning Costar) par l'addition, dans l'ordre, de : 5 µL de tampon HEPES 50 mM, chlorure de sodium 150 mM, BSA 0,1% (w/v), azoture de sodium 0,05% (w/v), pH 7,4 ; 5 µL de liposomes ; 5 µL de LDL-biot ; 5 µL dans le DMSO de produits à tester ; 5 µL de MTP. Après 18-24 heures d'incubation à 37° C, la réaction est arrêtée par l'ajout de 100 µL de billes Amersham SPA (Scintillation Proximity Assay) couplées à de la streptavidine et la radioactivité est comptée à l'aide d'un Top Count (Packard) au moins 1 heure après. L'inhibition du transfert des triglycérides par un composé se traduit par une diminution de la radioactivité transférée. Le pourcentage d'inhibition pour un composé donné est déterminé par

rapport à des contrôles qui ne contiennent pas de composés dans le mélange réactionnel.

Les résultats sont exprimés en termes de  $Cl_{50}$ , à savoir la concentration permettant une inhibition à 50% de la MTP. Ces résultats sont résumés dans le 5 tableau A suivant pour quelques composés représentatifs de l'invention.

**TABLEAU A**

<i>Exemple</i>	$Cl_{50} (nM)$
1	320,00
2	300,00
3	270,00
4	816,00
5	2542,00
6	1830,00

10                   **Analyse de la sécrétion d'apo B dans la lignée humaine de cellules HepG2 :**

L'activité d'un composé selon l'invention peut être évaluée en mesurant l'inhibition de la sécrétion d'apo B dans les cellules HepG2.

15                   Les cellules HepG2 (ECACC – numéro 85011430) sont utilisées comme modèle dans l'étude de la sécrétion hépatique *in vitro* de lipoprotéines (Dixon J. et Ginsberg H., *J. Lipid. Res.*, (1993), 34, 167-179).

20                   Les cellules HepG2 sont mises en culture dans du milieu de Eagle modifié par Dulbecco contenant du sérum foetal de veau à 10% (DMEM et FBS – Gibco) dans des plaques 96 trous en atmosphère de dioxyde de carbone 5% pendant 24 heures (confluence environ 70%).

Les composés à tester sont dissous à 2 ou 10 mM dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Des dilutions en série (1:3,16) sont faites dans le DMSO et sont ajoutées (1:200 – Robot Multimek Beckman) dans le milieu de

croissance (200 µL) puis finalement incubées pendant 24 heures dans les différents puits contenant les cellules HepG2.

Le surnageant de culture de 24 heures dilué au 1:5 (phosphate buffer saline : PBS contenant 1% de sérum albumine bovine) est testé selon une méthode sandwich-ELISA spécifique de l'apo B humaine.

Les résultats sont exprimés en termes de  $CI_{50}$ , à savoir la concentration assurant 50% d'inhibition de la sécrétion d'apo B dans les cellules Hep G2.

Ces résultats sont réunis dans le tableau B ci-dessous pour quelques composés représentatifs de l'invention.

10

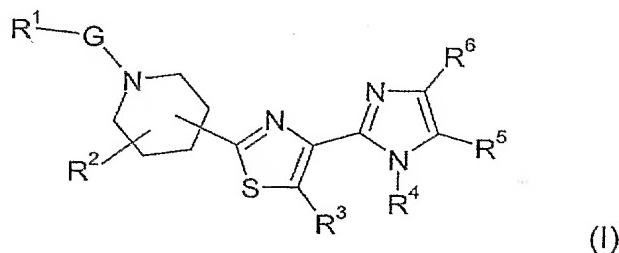
TABLEAU B

<i>Exemple</i>	$CI_{50} (nM)$
1	369,00
2	616,00
3	390,00
4	1573,00
5	2624,00
6	2297,00
7	2088,00

## REVENDICATIONS

5

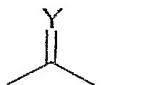
## 1. Composés de formule (I) :



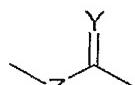
dans laquelle :

10

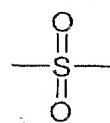
- G représente une liaison ou un radical divalent choisi parmi les groupements g1, g2 et g3 suivants :



g1



g2



g3

15

- R<sup>1</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkylcarbonyle et alkoxy carbonyle ;
- R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle et un radical -NRR' ;
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle ;
- R et R', identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle ; ou forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un

20

hétérocycle, ou forment ensemble la double liaison d'un radical alkén-1-yle ;

- Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre ; et
- Z représente -NH- ou l'atome d'oxygène ;

5

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ; ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

10

2. Composés selon la revendication 1, dans lesquels le radical R<sup>2</sup> représente l'hydrogène,

15

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

20

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

3. Composés selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lesquels le radical R<sup>3</sup> représente l'hydrogène,

25

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

30

4. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels les radicaux R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle,

leur éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

10

5. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels le radical R<sup>6</sup> représente un radical aryle ou hétéroaryle,

leur éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

20

6. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels le radical thiazolylique est branché en position 3 ou en position 4 du noyau pipéridine,

leur éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

30

7. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels le radical thiazolylique est branché en position 4 du noyau pipéridine,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

5 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

10 8. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels G représente le radical g1, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

15 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

9. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels G représente le radical g1, et Y représente l'atome d'oxygène,

20 leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

25 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

25

10. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels les radicaux R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent chacun l'atome d'hydrogène, les radicaux R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle, le radical R<sup>6</sup> représente un radical aryle ou hétéroaryle, le radical thiazolyle est branché en position 4 du noyau pipéridine, et G représente le radical g1 dans lequel Y représente l'atome d'oxygène,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

11. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R<sup>1</sup> représente un radical aryle, notamment phényle, substitué par un ou plusieurs radicaux aryle et/ou alkyle,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

12. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R<sup>1</sup> représente le radical biphenyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou par un radical perhaloalkyle ou perhaloalkoxy,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle G représente le radical g1, avec Y représentant l'atome d'oxygène, R<sup>1</sup> représente un radical biphenyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs

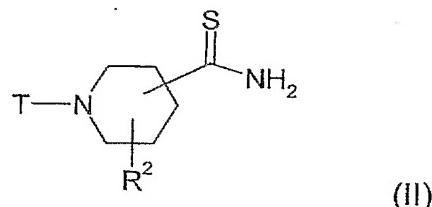
radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,  
les autres substituants étant tels que définis précédemment,  
leur<sup>5</sup> éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;  
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

10

14. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, choisis parmi :

- la {4-[4-(1,5-diméthyl-4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(4'-trifluorométhyl-biphényl-2-yl)-méthanone ;
- la {4-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(4'-trifluorométhyl-biphényl-2-yl)-méthanone ;
- la {3-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(4'-trifluorométhyl-biphényl-2-yl)-méthanone ;
- la {4-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-yl)-méthanone ;
- la {4-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(4'-trifluorométhyl-biphényl-2-yl)-méthanone ;
- la {4-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(4'-trifluorométhyl-biphényl-2-yl)-méthanone ; et
- la {4-[4-(1-éthyl-5-méthyl-4-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-thiazol-2-yl]-pipéridin-1-yl}-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-yl)-méthanone ; leurs isomères optiques, formes oxydées, solvates et hydrates de ces composés ; ainsi que leurs éventuels sels avec un acide acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

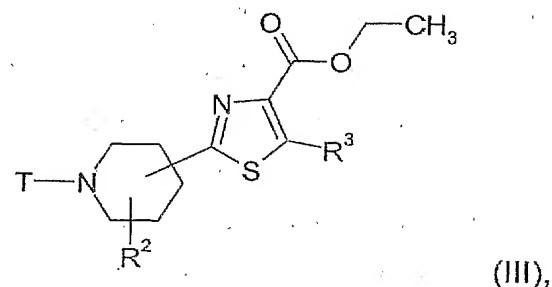
15. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :



5 dans laquelle T représente un groupement protecteur labile, et R<sup>2</sup> est tel que défini dans la revendication 1,

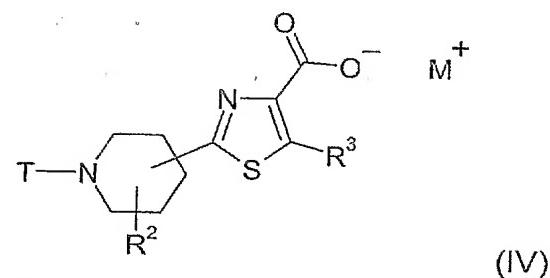
10 avec du R<sup>3</sup>-bromopyruvate d'éthyle, dans un solvant polaire, en présence d'une base en excès, de préférence une base organique, à une température appropriée, pendant une durée allant de 1 à 40 heures, de préférence entre 4 et 18 heures,

de manière à former le cycle thiazolyle et conduire au composé de formule (III) :



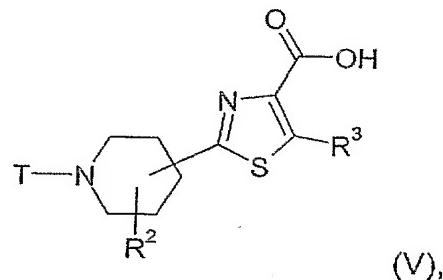
15 dans laquelle T est tel que défini précédemment, et R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que définis dans la revendication 1,

20 composé de formule (III) qui est ensuite saponifié par une base, de type hydroxyde d'alcalin ou alcalino-terreux, en milieu polaire, à température ambiante, pendant une durée variant de 1 à 12 heures, de manière à former le sel de formule (IV) :



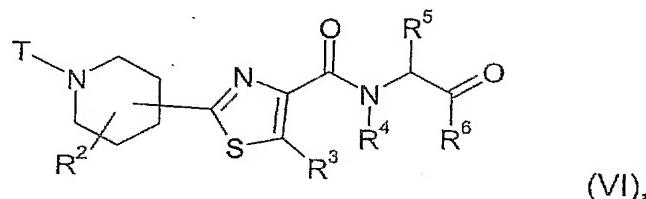
dans laquelle T, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que définis précédemment, et M<sup>+</sup> représente le cation alcalin ou alcalino-terreux provenant de la base utile pour la réaction de saponification,

- 5 composé de formule (IV) qui est ensuite hydrolysé puis/ou estérifié en composé de formule (V) :

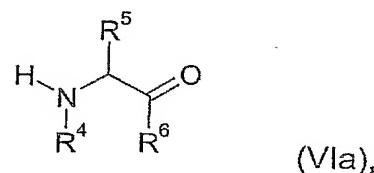


dans laquelle R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et T sont tels que définis précédemment,

- 10 composé de formule (V) qui est ensuite transformé en amide correspondante de formule (VI) :



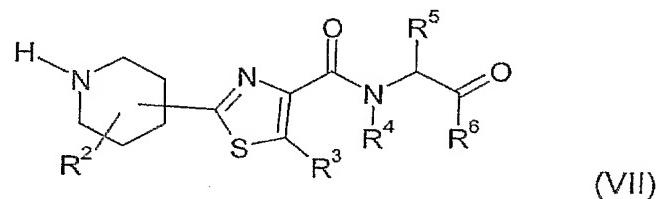
dans laquelle R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et T sont tels que définis précédemment, par action d'une amine de formule (VIa) :



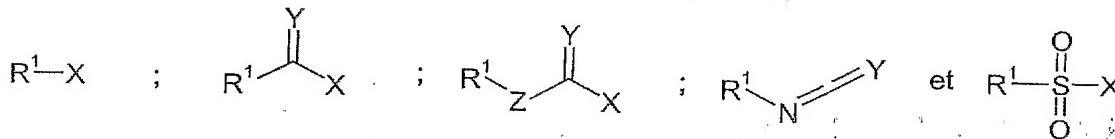
- 15 dans laquelle R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont tels que définis précédemment,

en présence d'une base, de préférence organique, et d'un catalyseur, en solvant polaire aprotique, à température ambiante, pendant une durée pouvant varier de 1 à 50 heures,

- 5 composé de formule (VI) qui est ensuite engagé dans une réaction de déprotection de la fonction amine du cycle pipéridine, par action d'un acide organique ou minéral, en milieu dichlorométhane ou dioxane, à température ambiante, pendant une durée variant de quelques minutes à quelques heures, pour conduire au composé de formule (VII) :



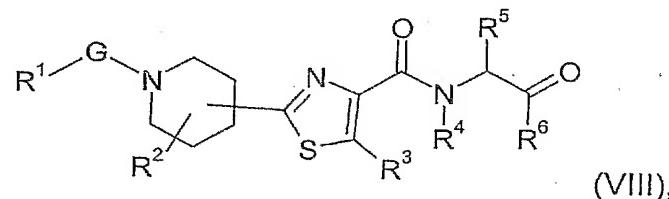
- 10 dans laquelle  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  sont tels que définis précédemment, qui est ensuite soumis à l'action d'un composé choisi parmi :



où X représente un atome d'halogène, de préférence le chlore, et  $R^1$ , Y et Z étant tels que définis dans la revendication 1,

- 15 en présence d'une base, de préférence organique, et d'un catalyseur, en solvant polaire aprotique, à température ambiante pendant une durée pouvant varier de 1 à 50 heures,

pour conduire au composé de formule (VIII) :



- 20 dans laquelle G,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  sont tels que définis précédemment,

qui est finalement soumis à une réaction de cyclisation (formation du cycle imidazole), en présence d'un agent de cyclisation, tel que le trifluoroacétate

d'ammonium, agissant également en tant que solvant, à une température appropriée, par exemple aux environs de 150°C, pendant une durée généralement comprise entre 5 et 15 minutes,

pour conduire au composé de formule (I) telle que définie dans la  
5 revendication 1.

10 16. Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace du point de vue pharmaceutique d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou obtenu par un procédé selon la revendication 15, en association avec un ou plusieurs véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.

15 17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou obtenu par un procédé selon la revendication 15, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les hypertriglycéridémies, les hypercholestérolémies et les dyslipidémies associées au diabète, mais aussi à la prévention et au traitement de l'obésité.



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous Informer : INPI DIRECT

**INPI** 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

reçue le 08/04/04

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

### DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103



<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		BFF 03P0554
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		04 01046
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)		
Dérivés de thiazolylimidazoles, leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leurs applications en médecine.		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
MERCK SANTE		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1 Nom</b>		GUEDAT
Prénoms		Philippe
Adresse	Rue	73, petit Chemin des Planches
	Code postal et ville	10 11 6 0 0 TREVOUX FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>2 Nom</b>		CHEVREUIL
Prénoms		Olivier
Adresse	Rue	c/o MERCK SANTE 37 rue Saint-Romain
	Code postal et ville	16 19 10 10 18 LYON FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>3 Nom</b>		CONVARD
Prénoms		Thierry
Adresse	Rue	c/o MERCK SANTE 37 rue Saint-Romain
	Code postal et ville	16 19 10 10 18 LYON FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b>		
<b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b>		
<b>OU DU MANDATAIRE</b>		
(Nom et qualité du signataire)		
8 avril 2004		
Ph. BLOT		
N° 98-0404		

*Philippe Blot*

PCT/EP/2005/000388

PCT/EP2005/000388

